AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT
ZU ZÜRICH.

ZUR WERTBESTIMMUNG DER PRÄPARATE
DER
FOLIA DIGITALIS

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER
UNIVERSITÄT ZÜRICH

ACAD. LIBRARY BERN

VORGELEGT VON
H. F. MOSCHKOWITSCH
AUS CHERSON.

GENEHMIGT AUF ANTRAG DES HERRN PROF. Dr CLOETTA.

ZÜRICH.
Buchdruckerei des Schweiz. Grütlivereins.
1903.

BESONDERER ABDRUCK A. D. ARCHIV D. PHARMAZIE.
241. Band. 5. HEFT. 1903.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Zürich.

Zur Wertbestimmung der Präparate der Folia Digitalis.

Von H. F. Moschkowitsch aus Cherson.

(Eingegangen den 16. VI. 1903.)

Seit der Darstellung des Digitoxins, welches man als den wirksamsten Bestandteil der Digitalisblätter betrachtet, hat man sich vielfach bemüht, den Wert der Digitalispräparate nach dem Gehalt an Digitoxin zu bestimmen.

In neuerer Zeit wurden nun Versuche gemacht, den Digitoxingehalt der Blätter auf physiologischem Wege zu ermitteln; fast allen diesen Forschungen lag die Idee zu Grunde, daß das Froschherz ein ganz empfindliches Reagens auf die wirksamen Bestandteile der Digitalispflanze darstelle, und daß man auf diese Weise auch direkt eine quantitative Analyse gewinne, je nach der Schnelligkeit, mit welcher der systolische Stillstand des Herzens eintrete unter Anwendung der verschiedenen Präparate.

Die für meine gegenwärtige Mitteilung notwendigen Untersuchungen, für welche mir Blätter der letzten Ernte zur Verfügung standen, nahmen im Mai 1902 ihren Anfang. Zunächst begann ich mit den chemischen Untersuchungen, die darin bestanden, die Blätter nach verschiedenen Methoden auf ihren Digitoxingehalt zu prüfen, um über denselben genaue Angaben zur Verfügung zu haben.

Zuerst habe ich durch Perkolation mit 70%igem Alkohol, also nach der Methode von Keller[1]), das Digitoxin gewonnen. Es ergab sich dabei nach wiederholten Untersuchungen, daß die betreffenden Blätter einen Gehalt von 0,18% Digitoxin besitzen. Das so gewonnene Digitoxin war weiß, mit einem Stich ins Gelbliche, und amorph; es entsprach also den Beschreibungen von Keller[1]) (l. c.). Die vorgenommene Keller'sche Reaktion fiel positiv aus, so daß man unter Berücksichtigung der Analysenangaben von M. Cloetta[2]) wohl berechtigt war, das Präparat als ziemlich reines Digitoxin zu betrachten.

Die zweite zur Gewinnung des Digitoxins in Anwendung gebrachte Methode, welche im Geschäftsbericht von Caesar und Loretz,

[1]) C. C. Keller: Ueber die Wertbestimmung von Drogen und galenischen Präparaten. Inauguraldissertation. Zürich 1897.

[2]) M. Cloetta: Ueber die Darstellung und Zusammensetzung der Digitalisglykoside. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., 1901.

1900 (Halle), des näheren angegeben ist, führte ich nach der von Dr. Fromme modifizierten Keller'schen Methode durch, wobei eine Extraktion resp. Maceration die Perkolation der Blätter ersetzt. Nach dieser abgeänderten Methode habe ich einen Digitoxingehalt der Blätter von 0,179—0,18% erhalten, so daß also beide Methoden ungefähr das nämliche Resultat ergeben, und deren Anwendbarkeit mithin annähernd die gleiche sein dürfte. Im Prinzip halte ich aber die Keller'sche Methode trotz der unbequem längeren Darstellungsdauer doch für zuverlässiger, weil durch die Perkolation die Blätter sicher bis zur Erschöpfung ausgezogen werden, während durch die nur dreistündige Maceration möglicherweise doch noch etwas Digitoxin zurückbleiben kann.

Das nach dem zweiten Verfahren erhaltene Digitoxin ist etwas dunkler gefärbt gewesen, und bei der Ausführung der Keller'schen Reaktion bildete sich auf der dunkel grünvioletten Schicht eine bräunlichrötliche, mit etwas dunklerer Nuancierung als es beim zuerst hergestellten Präparate der Fall war. Es zeigten sich die Wirkungen der beiden amorphen Digitoxinpräparate bei Versuchen an Fröschen ganz identisch, und die Ergebnisse stimmten qualitativ vollkommen überein.

Nachdem ich eine, für meine in Aussicht genommenen Untersuchungen, genügende Menge amorphen Digitoxins zur Verfügung hatte, wandte ich mich der Hauptaufgabe zu: im Tierexperiment die Basis zu suchen für die Wertbestimmung der Digitalisblätter und ihrer galenischen Präparate.

Die Versuche wurden an Winterfröschen der Art: *„Rana temporaria"* angestellt. Vorerst prüfte ich die Wirkungen des krystallinischen *Digitoxinum Merck,* von welchem ich mit warmem 50%igen Alkohol eine 0,1%ige Lösung herstellte. Diese Lösung injizierte ich in sehr verschiedenen, genau bestimmten Mengen in den Lymphsack am rechten Oberschenkel des Frosches. Zur Feststellung der Wirkung wurde das Sternum sorgfältig ohne Blutverlust entfernt, das Herz jedoch nicht freigelegt, um ein Eintrocknen desselben zu verhindern. Bei der Befestigung der Frösche an den Versuchsbrettchen achtete ich ferner streng darauf, daß die Tiere möglichst wenig stranguliert wurden, um jede mechanische Zirkulationsstörung tunlichst zu vermeiden. Ich begann die Versuche mit Injektionen von 0,2 ccm der Lösung und stieg allmählich mit dem Quantum bis zu 0,5 ccm, so daß ich aso 0,2 bis 0,5 mg reiner Substanz in Anwendung brachte. Die kleinste Dosis dieser verwendeten Mengen ruft den Stillstand des Herzens innerhalb einer Stunde hervor, was auch durch viele frühere Versuche schon nachgewiesen wurde.

Die erste Wirkung des angewandten Mittels wurde schon innerhalb weniger Minuten (2—6) bemerkbar: Es traten allgemeine Krämpfe, Unregelmäßigkeit der Herzbewegung und der Herzfüllung ein. Die peristaltischen Bewegungen des Herzens, welche für die Einwirkung der Digitalispräparate bekanntermaßen charakteristisch sind, zeigten sich ebenfalls deutlich. Aber die Endresultate zeigten eine solche Reihe von Unregelmäßigkeiten, daß keine Abhängigkeit zwischen der Menge der injizierten Substanz und dem Eintritt des systolischen Herzstillstandes zu verfolgen war. Ich muß gestehen, daß ich von dieser Willkürlichkeit in der Wirkung des Digitoxins höchst überrascht war, und daß dadurch meine Hoffnung auf dem experimentellen Wege eine genaue Wertbestimmung der Digitalispräparate durchzuführen, einen erheblichen Stoß erlitt. Trotzdem habe ich mit dem amorphen Digitoxin eine dem krystallinischen analoge Versuchsreihe ausgeführt, wobei die Konzentration der Lösung wie vorher 0,1% war. Auch hier traten die ersten Zeichen der Einwirkung des Mittels, gerade wie beim krystallinischen, zwischen 2 und 6 Minuten ein. Ich glaube hieraus den Schluß ziehen zu dürfen, daß die Resorptionsgeschwindigkeit der beiden Digitoxinarten gleich groß sei, ebenso die Wirkungsintensität. Was die Zeit des Eintritts des systolischen Herzstillstandes anbetrifft, so wiederholte sich auch in dieser Versuchsreihe dieselbe Unregelmäßigkeit, wie bei der vorher erwähnten.

Obwohl nun diese Resultate durchaus nicht zu großen Hoffnungen bezüglich der Zuverlässigkeit der in Frage stehenden Methode berechtigten, habe ich doch die Versuche mit den galenischen Präparaten begonnen. Dieselben konnten möglicherweise günstiger ausfallen; denn man muß stets berücksichtigen, daß bei dem reinen Digitoxin, welches eine wasserunlösliche Substanz ist, die Resorptionsschnelligkeit außerordentlich wechseln kann, und daß hierauf die Unregelmäßigkeiten eventuell zurückzuführen wären. Bei den galenischen Präparaten fällt dieser Umstand weg, da ja dank den übrigen vorhandenen Stoffen das Digitoxin in Lösung gehalten wird, und somit Aussicht auf eine gleichmäßigere Resorption vorhanden ist.

Durch Perkolation habe ich zunächst ein *Extractum fluidum* aus 20 g der Digitalisblätter, welche nach früheren Bestimmungen 0,18% Digitoxin enthielten, bereitet, indem mit 70%igem Alkohol den Blättern das Digitoxin bis zur Erschöpfung entzogen und das Perkolat sodann auf 40 ccm eingedampft wurde. Es enthielt somit 1 ccm des Extraktes = 0,9 mg Digitoxin, oder also annähernd dieselbe Menge, wie bei den Versuchen mit den Lösungen des krystallinischen und des amorphen Digitoxins. Die Injektionen wurden in gleicher Weise und gleicher Dosierung ausgeführt wie bei den Digitoxinlösungen. In Ueber-

einstimmung mit den beiden früheren Versuchsreihen traten auch hier die ersten Wirkungssymptone wiederum zwischen 2 und 6 Minuten ein, und ebenso war auch hier der Schlußeffekt ein unregelmäßiger und auf jeden Fall nicht der Art, daß man eine Kongruenz zwischen Größe der Dosis und Schnelligkeit des Herzstillstandes hätte konstruieren können.

In Anbetracht der Unregelmäßigkeiten, die innerhalb jeder einzelnen Versuchsreihe herrschen, fand ich es auch für aussichtslos die Wirkungen des galenischen Präparates unter Berücksichtigung seines Digitoxingehaltes zu vergleichen mit den Wirkungen der entsprechenden Dosen der reinen Substanzen und kam ich daher bei dieser Voruntersuchung zum Schluß, daß die Wertbestimmung des Fluidextraktes auf dem angegebenen Wege nicht durchgeführt werden kann, oder wenigstens dürfen irgend welche Schlüsse nur mit sehr großer Vorsicht gezogen werden. Da nun aber die Möglichkeit zu berücksichtigen war, daß das Wintermaterial kein geeignetes gewesen sein möchte, so habe ich im Juli die Versuche abgebrochen um sie mit frisch eingefangenen Fröschen zu wiederholen.

Im September 1902 konnte ich nun meine Untersuchungen fortsetzen. Es zeigte sich, daß bei den frischen Tieren von vornherein ein viel größerer Widerstand vorhanden war, als bei den vom langen Verbleiben im Aquarium nahezu erschöpften Winterfröschen. Die Experimente selbst führte ich genau in derselben schon beschriebenen Weise aus. Es waren auch die Lösungen von reinem Digitoxin und die Extrakte von denselben Konzentrationen und aus Blättern derselben Qualität hergestellt (Qualität in Bezug auf ihren Digitoxingehalt).

In Tabelle I habe ich diese weiteren Versuchsresultate zusammengestellt. Es ist nun nicht zu leugnen, daß der Eintritt des Herzstillstandes viel regelmäßiger erfolgte und die Minutenzahl weniger Willkür zeigte, die Unterschiede also nicht mehr so erheblich sind, ja sogar bei einigen Tieren die Zahlen vollständig übereinstimmen, wenn wir dabei vom Gewichte des Tieres absehen. Aber eine Gesetzmäßigkeit in der Einwirkung des Mittels ist doch auch so nicht zu verfolgen. So ist z. B. unter Anwendung gleicher Volumina der Lösung bei zwei Fröschen der Herzstillstand zu verschiedenen Zeitintervallen nach der Injektion eingetreten, daneben zeigen wieder zwei andere Frösche bei gleichen Injektionsmengen den systolischen Herzstillstand zu gleichen Zeitpunkten. Auf Grund dieser gewonnenen Resultate läßt sich im allgemeinen nur soviel sagen, daß die Gewichte der Tiere bei einigen Versuchen einen Einfluß zu haben scheinen, während in den anderen es nicht der Fall ist.

Tabelle I.

Protokoll über die Versuche an Fröschen mit Injektionen von Digitoxinum crystallisatum.
0,01 g Digitoxinum auf 10 ccm 50%igen Alkohol.

Frosch-Nummer	Gewicht des Frosches in g	Angewandte Digitoxin-menge in mg	Angewandte Digitoxin-lösung in ccm	Beginn der Reaktion in Minuten	Stillstand des Herzens nach Minuten	Angewandte Digitoxin-menge auf 100 g Froschgewicht bezogen in mg
53	33,7	0,2	0,2	3	25	0,59
54	39,5	0,2	0,2	7	19	0,50
55	28,2	0,2	0,2	3	26	0,71
56	24,0	0,2	0,2	2	26	0,83
57	39,1	0,3	0,3	4	39	0,76
58	32,8	0,3	0,3	4	19	0,91
59	46,9	0,3	0,3	3	32	0,63
60	38,5	0,3	0,3	2	21	0,77
61	36,9	0,5	0,5	3	14	1,35
62	32,3	0,5	0,5	2	14	1,54
63	31,5	0,5	0,5	2	14	1,58
64	38,7	0,5	0,5	5	20	1,29
65	32,8	0,5	0,5	3	16	1,52
66	39,3	0,5	0,5	4	16	1,27
67	49,3	0,5	0,5	3	28	1,03
68	30,1	0,5	0,5	—	4	1,66
69	39,6	0,5	0,5	2	16	1,26
70	62,1	0,5	0,5	3	22	0,81
71	63,0	0,5	0,5	4	32	0,79

Im nachstehenden gebe ich einige erläuternde Worte zu Tabelle II. Danach zeigen sich die Resultate der Prüfungen des amorphen Digitoxins ebenso schwankend, wie bei dem krystallinischen. Dasselbe, was von mir über jenes gesagt wurde, gilt auch für dieses. Bei den Fröschen No. 80, 82 und 89 erfolgte der Stillstand des Herzens übereinstimmend nach 22 Minuten, und zwar stimmen die Versuche an den 2 Fröschen No. 82 und 89 insofern ganz überein, als der Stillstand des Herzens zu gleicher Zeit nach Einverleibung gleicher Mengen des Giftes (1,25 mg pro 100 g Froschgewicht) erfolgte. Das aber berechtigt uns nicht, mit Sicherheit behaupten zu wollen, daß 1,25 mg Digitoxin pro 100 g Froschgewicht ein Froschherz stets oder mit Wahrscheinlichkeit zum systolischen Stillstande innerhalb von 22 Minuten bringe, denn wir finden in der gleichen Versuchsreihe den Frosch No. 76, der dem Gifte schon nach 12 Minuten erlegen ist, dabei aber bloß 0,54 mg reiner Substanz pro 100 g seines Gewichtes zugeführt erhielt. Es dürfte hier vielleicht am Platze sein, noch auf einen Punkt hinzuweisen: nämlich die Frösche No. 77 und No. 79, welche erst nach 104 resp. 76 Minuten den systolischen Stillstand des Herzens zeigten. Bei beiden kam das erste Einwirkungssymptom nach 6 resp. 3 Minuten zum

Tabelle II.

Protokoll über die Versuche an Fröschen mit Injektionen von Digitoxinum amorphum.
0,01 g Digitoxinum auf 10 ccm 50%igen Alkohol.

Frosch-Nummer	Gewicht des Frosches in g	Angewandte Digitoxinmenge in mg	Angewandte Digitoxinlösung in ccm	Beginn der Reaktion nach Minut.	Stillstand des Herzens nach Minuten	Angewandtes Digitoxingewicht auf 100 g Froschgewicht bezogen in mg	Blättergewicht in g auf 100 g Froschgewicht bezogen
72	32,7	0,2	0,2	3	20	0,61	0,305
73	53,9	0,2	0,2	3	36	0,37	0,185
74	49,5	0,2	0,2	5	33	0,40	0,202
75	46,3	0,2	0,2	2	7	0,43	0,215
76	54,8	0,3	0,3	3	12	0,54	0,291
77	48,3	0,3	0,3	2	15	0,62	0,305
78	72,4	0,3	0,3	6	104	0,41	0,220
79	45,0	0,3	0,3	3	76	0,66	0,353
80	45,4	0,5	0,5	3	22	1,10	0,594
81	35,9	0,5	0,5	5	26	1,39	0,752
82	39,8	0,5	0,5	4	22	1,25	0,678
83	38,5	0,5	0,5	2	21	1,29	0,701
84	34,8	0,5	0,5	3	12	1,43	0,775
85	27,9	0,5	0,5	2	13	1,79	0,967
86	27,8	0,5	0,5	2	18	1,79	0,978
87	33,9	0,5	0,5	3	15	1,47	0,795
88	33,4	0,5	0,5	3	18	1,49	0,808
89	39,7	0,5	0,5	3	22	1,25	0,680

Vorschein, worauf sie sich wieder erholten. Im Laufe der Beobachtung traten in Intervallen peristaltische Bewegungen des Herzens auf, diese verschwanden wieder, so daß sich das Herz von Zeit zu Zeit in regelmäßigen Zügen bewegte. Es wechselten also Ruhepausen mit der charakteristischen Herzperistaltik bis das Herz schließlich unter den gewöhnlichen Erscheinungen stillstand. Diese beiden Fälle dürfen voraussichtlich auf ein schweres Resorptionsvermögen der betreffenden Tiere zurückzuführen sein. Die injizierte Lösung verblieb nämlich sehr lange in den Lymphsäcken, was bei den anderen Versuchen nicht der Fall war. Dies kann auch als ein Beweis dafür dienen, daß das Individuum beim physiologischen Versuche eben auch eine Rolle spielt.

Ich begann nun wieder mit der Hauptaufgabe: der Prüfung der galenischen Präparate. Das Fluidextrakt, welches zur zweiten Versuchsserie verwendet wurde, war von derselben Konzentration, wie bei der ersten. Die Resultate zeigen auch hier wieder keine Gesetzmäßigkeit, wie aus der Tabelle III zu ersehen ist. Um die Verhältnisse nach allen Richtungen zu berücksichtigen, habe ich jeweils neben der absoluten, zur Verwendung gekommenen Menge dieselbe auch stets noch auf je 100 g des Froschgewichtes umgerechnet. Man erhält so Zahlenreihen, die direkt mit einander verglichen werden können. Auch

hier bestehen wieder viele Unregelmäßigkeiten: so erliegt Frosch No. 106 nach 16 Minuten der Wirkung einer Extraktmenge mit 1,67 mg Digitoxingehalt pro 100 g Tiergewicht. Dagegen brauchte Frosch

Tabelle III.

Protokoll über die Versuche an Fröschen mit Injektionen von Extractum Folii Digitalis.

20 g 0,18% Folii auf 40 ccm Extractum.

Frosch-Nummer	Gewicht des Frosches in g	Angewandte Lösung in ccm	Digitoxingehalt der Injektion in mg	Blättergewicht in g entspr. der angewandt. Extraktmenge	Beginn der Reaktion nach Minuten	Stillstand des Herzens nach Minuten	Angewandte Digitoxinmenge in mg auf 100 g Froschgewicht bezogen	Blättergewicht in g auf 100 g Froschgewicht bezogen
90	29,8	0,2	0,18	0,1	3	16	0,60	0,335
91	58,5	0,2	0,18	0,1	8	21	0,30	0,170
92	34,4	0,2	0,18	0,1	2	15	0,52	0,290
93	35,7	0,2	0,18	0,1	9	15	0,50	0,280
94	45,0	0,3	0,27	0,15	3	43	0,60	0,333
95	39,5	0,3	0,27	0,15	4	22	0,61	0,379
96	40,8	0,3	0,27	0,15	3	10	0,66	0,367
97	26,0	0,3	0,27	0,15	3	18	1,03	0,576
98	43,8	0,5	0,45	0,25	5	17	1,02	0,570
99	36,5	0,5	0,45	0,25	4	14	1,23	0,684
100	53,8	0,5	0,45	0,25	3	16	0,83	0,464
101	29,3	0,5	0,45	0,25	3	29	1,54	0,853
102	34,4	0,5	0,45	0,25	4	15	1,30	0,726
103	43,2	0,5	0,45	0,25	3	13	1,04	0,578
104	31,9	0,5	0,45	0,25	2	21	1,40	0,783
105	37,2	0,5	0,45	0,25	2	26	1,20	0,672
106	26,8	0,5	0,45	0,25	3	16	1,67	0,932

No. 100 im Extrakte bloß 0,83 mg Digitoxin pro 100 g seines Gewichtes, um zu derselben Zeit den systolischen Herzstillstand zu zeigen. Ferner erreicht Frosch No. 90 bei der nämlichen Zeit den Stillstand des Herzens schon bei 0,6 mg Digitoxingehalt. Da bei diesen Einzelwirkungen keine Uebereinstimmung zu erkennen war, so mußte doch auch noch geprüft werden, ob man vielleicht zu einem allgemein brauchbaren Resultate dadurch käme, daß man die sich aus den zahlreichen Versuchen ergebenden Mittelwerte zum Vergleich herbeizöge. Aber auch so lassen sich wegen der starken positiven und negativen Schwankungen bei den einzelnen Dosen keine richtigen Verhältnisse konstruieren, und würde jetzt nur noch die Frage zu prüfen sein, ob ohne Rücksicht auf die Körpergewichte etwas zu erzielen wäre. Es ist ja einleuchtend, daß ein Frosch, der 0,2 ccm des betreffenden Extraktes injiziert erhielt, langsamer den toxischen Effekt zeigt, als derjenige, welcher mit 0,3 ccm oder 0,5 ccm desselben behandelt würde. So zeigt auch Frosch No. 91, insofern man keine Bedingungen über die Körpergewichte macht, den Stillstand des Herzens in 21 Minuten nach der Injektion von 0,2 ccm des Extraktes, Frosch No. 97 mit

0,3 ccm in 18 Minuten und Frosch No. 102 in 15 Minuten mit 0,5 ccm, was also ganz ordentlich stimmen würde. Wie individuell verschieden das aber ist, geht daraus hervor, daß z. B. Frosch No. 92 nur 0,2 ccm des Extraktes bekommt und dabei der Herzstillstand in 15 Minuten zu bemerken ist, während Frosch No. 95 mit 0,5 ccm, also bei einer viel größeren Dosis erst nach 22 Minuten denselben zeigt, ja es tritt sogar beim Frosche No. 105 bei einer Injektion von 0,5 ccm der systolische Herzstillstand erst nach 26 Minuten ein.

Die Hauptfrage war nun ja immer die, ob es gelänge, wie Einzelne annehmen, durch das physiologische Experiment die Wertigkeit der verschiedenen Blättersorten zu bestimmen und um diese wichtige Frage auch zu entscheiden, wurden Extrakte hergestellt aus 2 Sorten frisch gesammelter Blätter, von denen die eine 0,258% Digitoxin enthielt, die andere 0,123 %[1]). Die von mir schon untersuchten standen also, was den Digitoxingehalt anbetrifft in der Mitte zwischen den beiden letzt geprüften. Das Fluidextrakt wurde ebenso, wie früher bereitet: 20 g Folia auf 40 ccm der Lösung. Es soll noch nachträglich bemerkt werden, daß die Alkoholwirkung bei den Injektionen des Fluidextraktes ganz ausgeschlossen werden darf, weil beim Eindampfen des Perkolates von ungefähr 200 ccm auf 40 ccm der leicht flüchtige Alkohol fast vollständig entweichen muß.

Tabelle IV und V geben diese Versuchsresultate wieder. Es tritt die Regelmäßigkeit der ersten Einwirkungserscheinungen des Extraktes auf das Froschherz deutlich und mit Beständigkeit nach 2—6 Minuten, wie früher, hervor. Im ferneren finden sich auch hier die Schlußeffekte mit derselben Hartnäckigkeit unregelmäßig wie bei den vorher erwähnten Versuchsergebnissen. Im allgemeinen zwar erscheint unter der Einwirkung des Extraktes aus Blättern von höherem Prozentgehalt an Digitoxin der Herzstillstand etwas rascher, als bei den Extrakta mit niedrigerem Prozent-Digitoxingehalt. Dieser Unterschied kommt allerdings an einzelnen Individuen durchaus nicht rein zum Ausdruck, wir sehen auch, wie in beiden Serien, daß mehrmals die Tiere mit kleinerer Dosis schneller den Herzstillstand zeigen, als die mit größeren Mengen behandelten. Dagegen läßt sich ein dem Digitoxingehalt kongruenter Unterschied konstruieren, wenn man sämtliche Minutenzahlen bis zum Eintritt des Herzstillstandes der 3 Tabellen III, IV und V addiert. Da es sich jeweils um dieselbe Anzahl Frösche mit gleichen Mengen Extrakta der Blätter injiziert handelt, so können diese Minutenzahlen auch direkt mit einander verglichen werden. Sie

---

[1]) Die Blätter verdanke ich der Liebenswürdigkeit der Firma Caesar & Loretz in Halle.

Tabelle IV.

Protokoll über die Versuche an Fröschen mit Injektionen von Extractum Folii Digitalis. 20 g 0,258% Folii auf 40 ccm Extractum.

Frosch-Nummer	Gewicht des Frosches in g	Angewandte Lösung in ccm	Digitoxingehalt der Injektion in mg	Blättergewicht in g entspr. der angewandt. Extraktmenge	Beginn der Reaktion nach Minuten	Stillstand des Herzens nach Minuten	Angewandtes Digitoxingew. in mg auf 100 g Froschgewicht bezogen	Blättergewicht in g auf 100 g Froschgewicht bezogen
107	60,8	0,2	0,258	0,1	5	14	0,42	0,164
108	52,2	0,2	0,258	0,1	3	11	0,49	0,191
109	54,2	0,2	0,258	0,1	3	10	0,47	0,184
110	36,6	0,2	0,258	0,1	2	21	0,70	0,273
111	69,4	0,3	0,387	0,15	3	35	0,55	0,216
112	42,5	0,3	0,387	0,15	4	19	0,91	0,352
113	47,2	0,3	0,387	0,15	5	20	0,82	0,317
114	56,2	0,3	0,387	0,15	5	24	0,69	0,266
115	53,3	0,5	0,645	0,25	3	14	1,21	0,469
116	62,5	0,5	0,645	0,25	4	25	1,03	0,400
117	50,6	0,5	0,645	0,25	3	18	1,26	0,494
118	57,8	0,5	0,645	0,25	4	10	1,14	0,432
119	54,6	0,5	0,645	0,25	6	23	1,18	0,457

Tabelle V.

Protokoll über die Versuche an Fröschen mit Injektionen von Extractum Folii Digitalis. 20 g 0,123% Folii auf 40 ccm Extractum.

Frosch-Nummer	Gewicht des Frosches in g	Angewandte Lösung in ccm	Blättergewicht in g entspr. der angewandt. Extraktmenge	Digitoxingehalt der Injektion in mg	Beginn der Reaktion nach Minuten	Stillstand des Herzens nach Minuten	Angewandtes Digitoxingew. in mg auf 100 g Froschgewicht bezogen	Blättergewicht in g auf 100 g Froschgewicht bezogen
120	35,7	0,2	0,1	0,123	4	40	0,34	0,280
121	36,9	0,2	0,1	0,123	3	27	0,33	0,271
122	71,5	0,2	0,1	0,123	3	43	0,17	0,139
123	34,3	0,2	0,1	0,123	5	25	0,35	0,291
124	60,4	0,3	0,15	0,184	3	59	0,30	0,248
125	48,6	0,3	0,15	0,184	3	30	0,37	0,308
126	45,4	0,3	0,15	0,184	3	26	0,41	0,330
127	29,0	0,3	0,15	0,184	3	14	0,63	0,517
128	43,0	0,5	0,25	0,307	4	26	0,71	0,581
129	47,9	0,5	0,25	0,307	5	16	0,64	0,521
130	42,5	0,5	0,25	0,307	3	31	0,72	0,588
131	69,4	0,5	0,25	0,307	4	16	0,44	0,361
132	33,0	0,5	0,25	0,307	3	25	0,93	0,757

betragen pro Frosch bei den Blättern mit 0,123% Digitoxingehalt 29 Minuten, bei 0,18% = 21 Minuten, und bei 0,258% = 18 Minuten. Es ließe sich vielleicht auf diese Weise die Unregelmäßigkeit des Einzelfalles etwas korrigieren, aber wir werden gleich sehen, daß bei

Anwendung anderer Präparationsverfahren diese Methode schon ihre Brauchbarkeit verliert.

Da in der Praxis die Anwendung der Infuse eine große Rolle spielt, so habe ich mit denselben Blättersorten auch diesbezügliche Wertbestimmungsversuche ausgeführt. Die Infusa wurden nach den Vorschriften der *Pharmakopoea Helvetic. Edit. III* hergestellt.

Die Tabellen VI und VII geben die entsprechenden Resultate wieder; es wurde dabei die stillschweigende Voraussetzung gemacht,

Tabelle VI.

Protokoll über die Versuche an Fröschen mit Injektionen von Infusum Folii Digitalis.
10 g 0,258% Folii auf 20 ccm Infusum.

Frosch-Nummer	Gewicht des Frosches in g	Angewandte Lösung in ccm	Blättergewicht in g entspr. der angewandt. Infusummenge	Digitoxingehalt der Injektion in mg	Beginn der Reaktion nach Minuten	Stillstand des Herzens nach Minuten	Angewandtes Digitoxingew. in mg auf 100 g Froschgewicht bezogen	Blättergewicht in g auf 100 g Froschgewicht bezogen
150	30,3	0,2	0,1	0,258	6	37	0,85	0,330
151	22,1	0,2	0,1	0,258	3	44	1,16	0,457
152	36,5	0,2	0,1	0,258	6	41	0,70	0,273
153	31,0	0,2	0,1	0,258	2	39	0,78	0,322
154	37,4	0,5	0,25	0,645	5	44	1,72	0,668
155	25,2	0,5	0,25	0,645	3	34	2,56	0,992
156	41,7	0,5	0,25	0,645	4	39	1,54	0,599
157	46,5	0,5	0,25	0,645	4	41	1,38	0,537
158	25,4	0,5	0,25	0,645	3	40	2,53	0,984
159	35,7	0,5	0,25	0,645	5	33	1,86	0,700
160	36,4	0,5	0,25	0,645	3	36	1,77	0,688

Tabelle VII.

Protokoll über die Versuche an Fröschen mit Injektionen von Infusum Folii Digitalis.
10 g 0,123% Folii auf 20 ccm Infusum.

Frosch-Nummer	Gewicht des Frosches in g	Angewandte Lösung in ccm	Blättergewicht in g entspr. der angewandt. Infusummengen	Digitoxingehalt der Injektion in mg	Beginn der Reaktion nach Minuten	Stillstand des Herzens nach Minuten	Angewandtes Digitoxingew. in mg auf 100 g Froschgewicht bezogen	Blättergewicht in g auf 100 g Froschgewicht bezogen
161	61,6	0,2	0,1	0,123	4	13	0,15	0,165
162	33,2	0,2	0,1	0,123	4	50	0,37	0,301
163	33,5	0,2	0,1	0,123	4	69	0,36	0,298
164	33,8	0,2	0,1	0,123	3	49	0,36	0,295
165	48,3	0,2	0,1	0,123	5	59	0,25	0,207
166	42,4	0,5	0,25	0,307	3	39	0,72	0,589
167	52,9	0,5	0,25	0,307	4	40	0,58	0,472
168	37,7	0,5	0,25	0,307	4	40	0,81	0,663
169	35,4	0,5	0,25	0,307	3	38	0,86	0,706
170	37,9	0,5	0,25	0,307	4	66	0,81	0,659
171	36,7	0,5	0,25	0,307	4	49	0,83	0,681
172	46,8	0,5	0,25	0,307	4	56	0,65	0,534

daß bei der Herstellung der Infusa stets die gesamte Menge des Digitoxins aus den Blättern in die Lösung übergegangen sei, was zwar wohl nach Keller[1]) nicht ganz richtig ist, wohl aber kann man annehmen, daß die Infuse, die ja alle auf dieselbe Weise hergestellt wurden, unter einander direkt verglichen werden können. Die Einzelversuche zeigen auch hier wieder große Unregelmäßigkeiten untereinander, keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der Dosis und der Schnelligkeit des Eintrittes der Vergiftung. Addieren wir hier, wie oben, sämtliche Minutenzahlen in beiden Versuchsreihen mit den Infusa, so ergeben sich bei derselben Blättermenge an der gleichen Anzahl von Fröschen bei den Blättern mit 0,258% pro Frosch: 48 Minuten und bei dem Infus mit 0,123% nur 51 Minuten, d. h. Differenzen, die in gar keinem Verhältnisse zu der Verschiedenheit des Digitoxingehaltes stehen. Ich muß noch ergänzend ausdrücklich betonen, daß die qualitative Einwirkung des Infuses etwas verschieden ist von der des krystallinischen oder amorphen Digitoxins, sowie auch teilweise von der des Fluidextraktes: Die Herzperistaltik ist etwas träger, auch wird das Blut rasch dunkel, venös; einige Male bildete sich bei den beobachteten Tieren im linken Ventrikel ein Blutkoagulum, und es kam dann das Herz zu einem diastolischen Stillstande. Möglicherweise hängt dies etwas mit dem Gehalt an Kalisalzen zusammen, an denen die Blätter ja reich sind. Die Frösche waren auch nach den Injektionen unruhiger, die Krämpfe traten öfter als bei den Injektionen mit den anderen untersuchten Präparaten auf. Diese Fälle sind in den Tabellen nicht angegeben, gerade wie jene, die eine Dauer der Einwirkung von mehr als 2 Stunden bis zum systolischen Stillstande zeigten, welchen Zeitraum ich mir als Grenze festgesetzt hatte. Ein längeres Hinausziehen des Versuches dürfte die Bedingungen zur richtigen Beurteilung noch ungünstiger gestalten, wegen des durch den Versuch bedingten abnormen Zustandes.

Aus dem Mitgeteilten geht wohl die Schlußfolgerung hervor, daß die Wertbestimmung der Präparate der Fol. Digitalis auf der physiologischen Prüfung allein nicht beruhen darf und kann. Damit soll nun nicht gesagt sein, daß diese keinen Wert besitze, sondern es soll nur darauf hingewiesen werden, daß diese Methode der Prüfung eine mangelhafte ist.

Bei den angewendeten Mengen Digitoxins in reiner Substanz und in Form der Blätterpräparationen ergibt sich nun im Durchschnitt eine bedeutend höhere Gifteinwirkung bei den Blätterpräparationen, berechnet auf den gleichen Giftgehalt. Dies kann auf 2 Gründen

---

[1]) Ber. d. pharm. Ges. 1895.

beruhen: es kann bei den Extrakten die Resorption eine viel günstigere sein, was von vornherein auch anzunehmen ist und zweitens: könnten eventuell in den Blättern auch andere Substanzen mit in Betracht kommen bei der Einwirkung auf das Froschherz. Hierbei wäre namentlich das *Digitalinum verum* in Betracht zu ziehen, von dem jedoch Kiliani[1]) und Cloetta (l. c.) nachgewiesen haben, daß es, wenn es überhaupt nur in minimalen Mengen in den Blättern vorkomme, und zudem wissen wir, daß dieses *Digitalinum verum* bei der Anwendung am Menschen keineswegs die Wirkungen des krystallinischen Digitoxins erreichen kann. Durch die zahlreichen Untersuchungen, namentlich französischer Autoren, ist es nachgewiesen, daß die Wirkung des Digitoxins = Digitaline cristallisée identisch ist mit derjenigen der Droge; sodaß also die Möglichkeit offen gelassen werden müßte, daß das Froschherz vielleicht noch auf andere Substanzen reagiert, die in den Blättern sich finden, und daß dementsprechend die Wirkung eine viel stärkere ist als es dem berechneten Digitoxingehalt entspricht. Diese größere Reaktionsfähigkeit des Froschherzens auf die galenischen Präparate ist jedoch an und für sich noch kein Beweis dafür, daß dies beim Menschen auch so sein werde. Das ist meines Erachtens der schwerwiegendste Einwand gegen die physiologische Wertbestimmung am Froschherzen, weil man hier eine Größe als Maßstab einsetzt, die möglicherweise garnicht auf das menschliche Herz sich anwenden läßt. Daß die in vielen Versuchen beobachteten Unregelmäßigkeiten aber nicht etwa auf dem verschiedenen Gehalt an toxischen Nebensubstanzen allein zurückzuführen sind, das beweist namentlich auch die Unregelmäßigkeit der Einwirkungsdauer bei Anwendung der reinen Substanz. Im allgemeinen haben wir in diesen Versuchen an dem Prinzip festgehalten, daß die Gewichte der Tiere in Betracht zu ziehen seien bei der Berechnung. Es ist ja ein Prinzip, das im allgemeinen in der Pharmakodynamik anzunehmen ist. Prévost[2]), der im übrigen auch die Konstanz der Einwirkung zu konstruieren suchte, kommt zwar zu dem Schlusse, daß die Größe der Frösche keine wesentliche Rolle spiele[3]). Die Unregelmäßigkeiten müssen deshalb dem Individuum zugeschrieben werden; — eine Ansicht, die bei dem verschiedenen Verhalten der Winter- und Sommerfrösche in meinen Experimenten gerechtfertigt erscheint. Ich kann daher hier nur das schon oben Erwähnte wiederholen, daß das Gewicht der Tiere bald Einfluß hat, bald nicht. Wenn daher auch Fraenkel[4]) und

[1]) Dieses Archiv, Bd. CCXXXIII, S. 311.
[2]) Revue médic. de la Suisse romande 1893.
[3]) Revue médic. de la Suisse romande 1895, XV.
[4]) Therapie der Gegenwart. März 1902.

Ziegenbein[1]) glaubten, eine Wertschätzung annehmen zu können, so mag das vielleicht in ihren Versuchen zufällig zugetroffen sein, obwohl die Versuchsbedingungen bei Fraenkel keineswegs einwandsfrei sind. (Injektionen von zu großen Volumina der betreffenden Lösungen.) Die positiven Resultate, welche Ziegenbein bei seinen Versuchen der Wertbestimmung der Digitalisblätter auf physiologischem Wege erzielte, stehen im direkten Widerspruche mit den im vorstehenden niedergelegten Beobachtungen.

Die Resultate, welche C. Focke[2]) bei der physiologischen Wertbestimmung der Digitalisblätter erhielt, konnten leider bei meinen Versuchen keine Berücksichtigung mehr finden, da dieselben bereits abgeschlossen waren. Da nun aber aus allem hervorgeht, daß das Individuum offenbar eine sehr große Rolle spielt, so müßte man sich zum allermindesten bei solchen Wertbestimmungen darüber einigen, daß nur Tiere eines Geschlechtes, derselben Art, aus einer bestimmten Landesgegend, in einer bestimmten Jahreszeit gefangen und annähernd von demselben Gewicht verwendet werden dürfen; sonst gehen die Schwankungen ins Aschgraue, auch ohne dies werden sie wahrscheinlich derart sein, daß man lieber bei den chemischen Untersuchungen verbleibt.

Zum Schlusse nun will ich noch einige Versuche beifügen, welche ein Bild geben sollen über die minimalen Mengen und Konzentrationen des Extraktes, mit welcher noch ein Froschherz zum systolischen Stillstande innerhalb einer Stunde gebracht werden kann.

Zu diesem Zwecke habe ich von den drei erwähnten Blättersorten im Verhältnisse von je 20:80 Extrakta hergestellt. Ich brachte die Blätter mit 300 ccm 70%igen Alkohol nach der schon erwähnten Methode zur Erschöpfung und dampfte die Perkolate nachher auf 80 ccm ein. Die neu hergestellten Extrakta waren danach halb so stark als die früher untersuchten.

Zu diesen letztvorliegenden Versuchen habe ich nur Frösche gewählt, welche den oben aufgestellten Bedingungen bezüglich Identität ganz genügten. Wie die Tabelle VIII zeigt, hat bei allen drei Extrakten eine Menge von 0,2 ccm noch hingereicht, um den systolischen Stillstand des Herzens hervorzurufen. Ich habe deshalb das schwächste der Extrakta noch weiter verdünnt, um so schließlich an die Grenze der Wirksamkeit zu gelangen. Aber erst bei fünffacher Verdünnung ist offenbar diese Grenze erreicht worden, was einer Blättermenge von 0,01 g pro Dose entspricht, sodaß angesichts dieser

---

[1]) Ber. d. pharm. Ges. 1902, H. 8; dieses Archiv 1902, 454.
[2]) Dieses Archiv 1903, 128.

Tabelle VIII.

Protokoll über die Versuche an Fröschen mit Injektionen von Extracta Folii Digitalis.

Frosch-Nummer	Gewicht des Frosches in g	Verhältnis des Blättergewichtes zur Extraktmenge	Digitoxingehalt der Injektion in mg	Blättergewicht in g entsprechend der angewandten Extraktmenge	Angewandte Lösung in ccm	Beginn der Reaktion nach Minuten	Stillstand des Herzens nach Minuten	Gehalt der Blätter an Digitoxin in %
173	30,8	20 : 80	0,32	0,125	0,5	4	27	
174	35	20 : 80	0,12	0,05	0,2	6	26	
175	49	20 : 80	0,12	0,05	0,2	5	40	0,258
176	37,1	20 : 80	0,12	0,05	0,2	4	15	
177	35,1	20 : 160	0,16	0,062	0,5	5	20	
178	37,1	20 : 160	0,06	0,025	0,2	3	19	
179	44	20 : 80	0,09	0,05	0,2	3	65	0,18
180	40	20 : 160	0,04	0,025	0,2	6	46	
181	37,4	20 : 80	0,06	0,05	0,2	7	21	
182	33,2	20 : 160	0,03	0,025	0,2	4	34	
183	40,1	20 : 240	0,02	0,016	0,2	6	53	0,123
184	40,2	20 : 320	0,02	0,018	0,3	6	51	
185	37,5	20 : 320	0,015	0,012	0,2	5	43	
186	40	20 : 400	0,01	0,01	0,2	5	58	

kolossalen Ausdehnungsfähigkeit der Reaktion man kaum je dazu kommen wird, im Froschherzen einen sicheren Index zu gewinnen für den zahlenmäßigen Gehalt der beim Menschen in Betracht kommenden wirksamen Substanzen. Da zudem ein 0,123%iger Digitoxingehalt eine schlechte Blättersorte repräsentiert, so kann man wohl nur soviel sagen, daß ein Extrakt aus Digitalisblättern richtig hergestellt in einer Menge, die 0,01 g der Blätter entspricht, bei einem Frosche von ca. 35—40 g Körpergewicht innerhalb einer Stunde den systolischen Stillstand des Herzens herbeiführen sollte. Auf diese Weise könnte die Methode noch am ehesten Verwertung finden, d. h. zur schnellen Orientierung darüber, ob die betreffenden Blätter überhaupt zulässig seien oder nicht.